

На правах рукописи



Платонова Алена Юрьевна

**Реакции циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта
в синтезе конденсированных азинов**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург - 2013

Работа выполнена на кафедре технологии органического синтеза Химико-технологического института ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор

Моржерин Юрий Юрьевич

Официальные оппоненты:

Вацадзе Сергей Зурабович,

доктор химических наук, профессор,

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», профессор кафедры органической химии

Чибиряев Андрей Михайлович,

кандидат химических наук, доцент,

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН,

г. Новосибирск, старший научный сотрудник лаборатории адсорбции

Ведущая организация:

ФГБУН Институт органического синтеза

им. И.Я. Постовского УрО РАН

Защита состоится «18» ноября 2013 г. в 15-00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, аудитория Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан «___» октября 2013 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
ст. науч. сотр., канд. хим. наук,



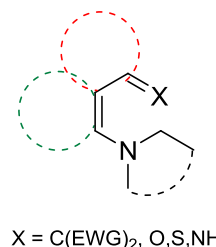
Поспелова Т.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ*

Актуальность работы. Конденсированные азины входят в состав многих природных и синтетических биологически активных и лекарственных препаратов. Поэтому разработка новых удобных и селективных методов синтеза конденсированных азинов является актуальной.

Интересными как с теоретической, так и с практической точки зрения для направленного синтеза широкого ряда азотсодержащих гетероциклов и особенно конденсированных азинов являются реакции, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта. В настоящее время накоплено большое число разнообразных примеров подобных реакций. К ним относятся реакции циклизации сопряженных *N*-замещенных диалкиламинов, ключевой стадией которых является перенос водорода от формально неактивированного α -углеродного атома диалкиламиногруппы к одному из атомов сопряженного с ней ненасыщенного заместителя, такого, например, как C=C, C=N, N=O, C=O, и т. д. В зависимости от характера ненасыщенного заместителя выделяют реакции Мет-Кона и реакции Рейнхоудта. Оба типа реакций обладают большим синтетическим потенциалом, особенно в плане получения различных типов гетероциклических систем. Зачастую они протекают без использования металлических катализаторов в отличие от большинства других методов, включающих функционализацию относительно нереакционноспособных C–H связей. Последние обычно требуют использования переходных металлов в качестве катализаторов, причем часто в комбинации с (супер)стехиометрическими количествами окислителя.

Несмотря на наблюдаемый в последнее время значительный интерес к реакциям, протекающим по механизму *трет*-аминоэффекта, остается достаточно много нерешенных вопросов, одними из которых являются вопросы стереоселективности. Практически неизученными являются реакции циклизации *N*-замещенных диалкиламинов, сопряженных с C=O и C=S двойными связями. Кроме того, большой интерес вызывают особенности превращения подобных субстратов с C=N двойными связями.



Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по образованию (Государственный контракт № 14.740.11.1223, грант Президента РФ для обучения за рубежом студентов и аспирантов российских вузов в 2011/2012 гг.), а также при финансовой поддержке молодых ученых в рамках реализации программы развития УрФУ.

Целью работы является систематическое исследование циклизации *N*-замещенных диалкиламинов, сопряженных с C=C, C=N, C=O, C=S двойными связями по механизму *трет*-аминоэффекта для разработки рациональных путей синтеза сложных конденсированных гетероциклических систем.

Для достижения цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить взаимодействие *орто*-диалкиламинобензальдегидов с несимметричными

* Выражаю искреннюю благодарность к.х.н., доценту Глухаревой Татьяне Владимировне за постоянное внимание, помощь в проведении исследований, ценные советы, содействие и консультации по данной работе

нециклическими СН-активными соединениями и диалкиламинами с 2-амино-, 2-гидрокси- и 2-меркаптобензальдегидами с целью генерирования и циклизации *N*-замещенных диалкиламинов, сопряженных с C=C, C=N, C=O, C=S двойными связями;

- выявить влияние природы растворителя, температуры, соотношения реагентов на циклизацию сопряженных *N*-замещенных диалкиламинов с участием α -углеродного атома диалкиламиногруппы по механизму *трет*-аминоэффекта;
- изучить механизмы реакций циклизации с привлечением данных кинетических, теоретических и экспериментальных исследований;
- исследовать стереохимические особенности реакций циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта и структур конечных продуктов.

Научная новизна. Исследована циклизация по механизму *трет*-аминоэффекта для ряда новых *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов, полученных конденсацией *орто*-диалкиламинобензальдегидов с такими СН-активными соединениями, как амиды, тиоамиды и другие производные циануксусной кислоты. Для всех проведенных реакций изучены вопросы стереоселективности процессов. Впервые проведены кинетические исследования циклизации 2-(фенилкарбонил)-3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]проп-2-еннитрила, рассчитаны основные активационные параметры данной реакции. Предложен новый метод синтеза недоступных ранее монозамещенных по положению 5 тетрагидрохинолинов отщеплением бензоильной группы от 5-(фенилкарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилов. Впервые изучено взаимодействие пространственно затрудненных 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[с]азепина, 1-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола, 6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с дибромаминобензальдегидом. Исследовано влияние условий реакции на формирование конечного продукта. Исследован механизм образования частично гидрированных конденсированных хиназолинов взаимодействием аминобензальдегидов с вторичными аминами по механизму *трет*-аминоэффекта. Зарегистрированы интермедиаты реакции (*орто*-аза-хинонметид и азометинилид). Впервые показано, что в зависимости от условий реакции при взаимодействии салицилового альдегида с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином могут быть получены с хорошими выходами либо 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенол – продукт реакции восстановительного аминирования, либо 5,6,8,13а-тетрагидробензо[5,6][1,3]оксазино[2,3-*a*]изохинолин – продукт циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта. Установлено, что реакция тиосалицилового альдегида с вторичными аминами приводит к образованию неизвестных ранее производных тетрагидро[1,3]бензтиазина.

Практическая значимость. Предложены препаративно-удобные методы получения новых неописанных ранее гетероциклических систем: бензо[3,4]азепино[2,1-*b*]хиназолина, индоло[2',3':3,4]пиридо[2,1-*b*]хиназолина, бензо[5,6][1,3]тиазино[2,3-*a*]изохинолина, бензо[5,6][1,3]оксазино[2,3-*a*]изохинолина, [1,4]оксазино[3,4-*b*][1,3]бензтиазина, пирроло[2,1-*b*][1,3]бензтиазина, пиридо[2,1-*b*][1,3]бензтиазина. Показаны перспективы использования

хиназолинов как прямых предшественников определенных хиназолиновых и хиназолиноновых алкалоидов. Показаны перспективы использования микроволнового облучения для реакций циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта.

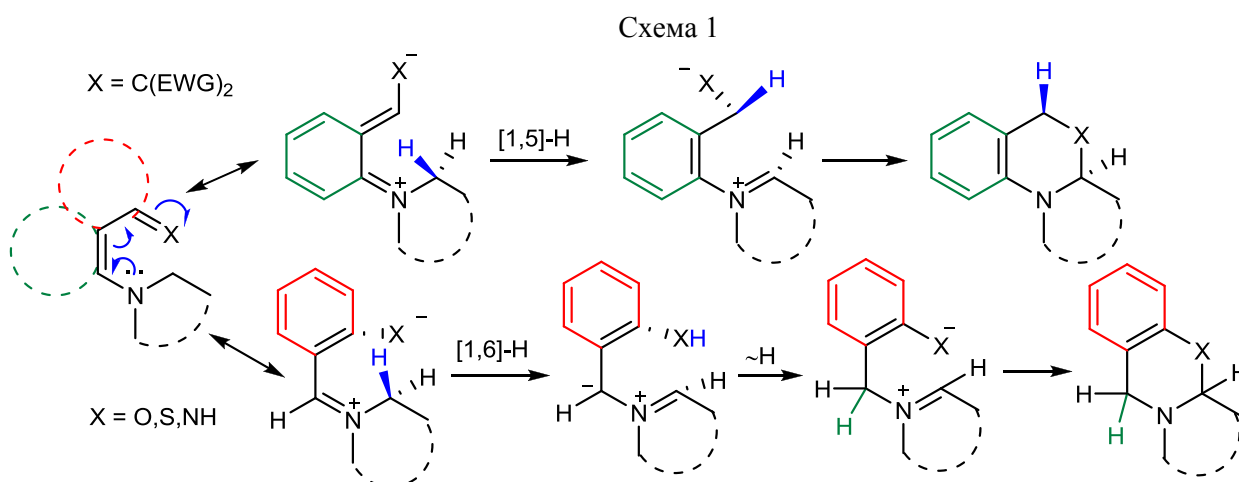
Апробация работы. Основные материалы диссертации опубликованы в 7 статьях в ведущих научных журналах, а также в 2 статьях в научных сборниках. Результаты работы доложены на 13 научных конференциях: XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (Antwerpen, Belgium, 2008); XVIII, XIX, XX, XXII и XXIII Российских научных конференциях “Проблемы теоретической и экспериментальной химии” (Екатеринбург, 2009, 2012 и 2013); International symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Miskhor, Ukraine, 2010); XI, XII, XIII и XIV Молодежных школах-конференциях по органической химии (Екатеринбург, 2008, Суздаль, 2009, Новосибирск, 2010, Екатеринбург, 2011); научной конференции “Достижения в химии и химической технологии” (Екатеринбург, 2011); Международной конференции молодых ученых “Молодежь в науке – 2011”; Шестой Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием “Менделеев-2012” (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийской научной конференции “Химия в федеральных университетах” (Екатеринбург, 2013).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка используемой литературы, включающего 180 наименований, изложена на 162 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2. Синтез конденсированных азотсодержащих гетероциклов циклизацией по α -углеродному атому диалкиламиногруппы

Общая схема реакций, рассматриваемых в данной работе, представлена на схеме 1.

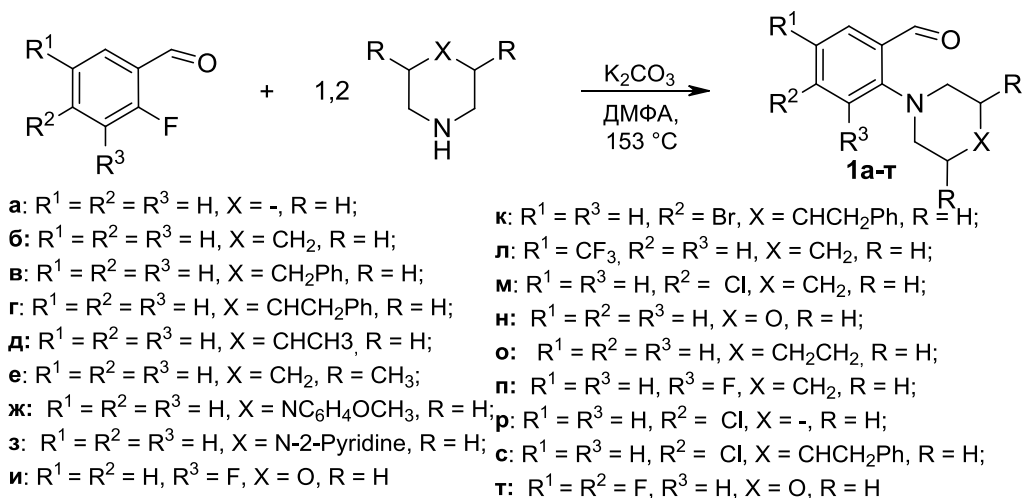


Субстраты, подвергающиеся водородному сдвигу и последующей циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта, в основном были получены нами *in situ* конденсацией ароматических альдегидов с СН-кислотами или с аминами.

2.1. Исследование взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с производными ацетонитрила

Реакции циклизации, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта с участием С=С двойной связи с двумя различными заместителями при β-углеродном атоме, представлены в литературе лишь немногочисленными примерами. Поэтому мы уделили особое внимание исследованию особенностей взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с нециклическими несимметричными СН-кислотами, в частности, производными ацетонитрила. Подобные превращения приводят к производным тетрагидрохинолинов, содержащих в структуре как минимум два асимметрических центра. В связи с этим для таких реакций представляет интерес изучение вопросов селективности протекающих процессов, а также стереохимии конечных продуктов.

Исходные *орто*-диалкиламинобензальдегиды **1** были получены реакцией нуклеофильного замещения атома фтора в 2-фторбензальдегидах на различные циклические диалкиламины согласно известной методике с выходами 50-90 %.



2.1.1. Исследование взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом

При взаимодействии 2-диалкиламинобензальдегидов **1а-м** с бензоилацетонитрилом **2** происходит образование *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов **3а-м**, которые, в свою очередь, циклизуются с образованием конденсированных 1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилов **4а-м**.

В реакции конденсации 2-пиперидинобензальдегидов **1б-д,ж-л** с бензоилацетонитрилом **2** в кипящем толуоле продукты конденсации Кнёвенагеля **3б-е,ж-л** выделить не удалось, поскольку в условиях реакции протекала циклизация с образованием 1,2,3,4-тетрагидрохинолино-5-карбонитрилов **4б-д,ж-л**. Только для бензальдегидов **1ж,и** были выделены продукты конденсации Кнёвенагеля **3ж,и** – циклизация в толуоле не наблюдалась. 1,2,3,4-Тетрагидрохинолино-5-карбонитрилы **4ж,и** были получены циклизацией *о*-винил-*N,N*-диалкиланилинов **3ж,и** при кипячении в бутаноле. Этот факт можно объяснить меньшей основностью диалкиламиногруппы в винилпроизводных **3ж,и**

(морфолиновой и пиперазиновой). Для 2-диалкиламинобензальдегидов **1a,б,г-е,з,м** было показано, что при кипячении в бутаноле-1 протекает tandem реакций конденсации с СН-кислотой **2** и циклизации с образованием конечных продуктов **4a,б,г-е,з,м**.

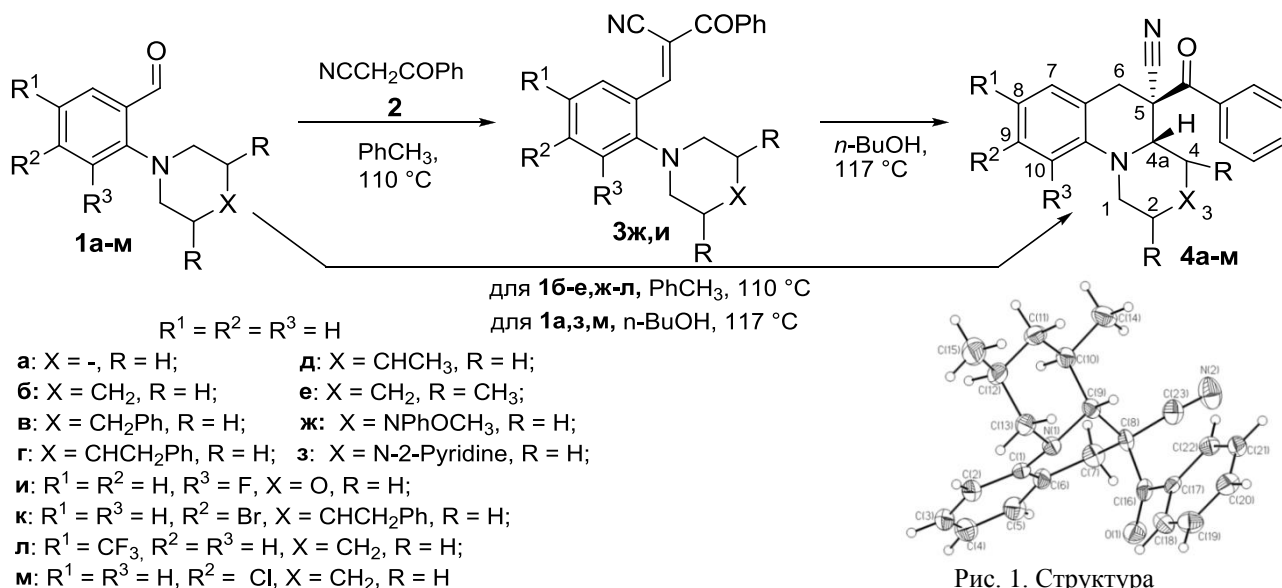


Рис. 1. Структура соединения **4е**, по данным РСА

Согласно данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C циклизация винилпроизводных **3a-м** протекает стереоселективно, с образованием преимущественно одного диастереомера. Величина диастереоселективного избытка выделенных продуктов составляет не менее 80 %. Установлено, что для всех продуктов циклизации протон Н-4а находится в аксиальном положении. Для соединений **4в-д,к** атом водорода в положении 3 и для тетрагидрохинолина **4е** протоны в положениях 2 и 4 также являются аксиальными. Для основного продукта реакции нитрильная группа в положении 5 расположена аксиально, а бензоильная – экваториально. Для минорного – соответственно обратное расположение заместителей. Это было также подтверждено методом РСА на примере соединения **4е** (рис. 1). Два метильных заместителя пиперидинового фрагмента в положениях 2 и 4 расположены экваториально.

Образование двух диастереомеров в результате циклизации *о*-винил-*N,N*-диалкиланилинов относительно асимметрических атомов С-4а и С-5 может объясняться двумя возможными причинами: либо образование двух продуктов происходит в результате необратимых конкурирующих реакций (кинетический контроль); либо процесс циклизации является обратимым, т. е. образуется термодинамически более устойчивый изомер (термодинамический контроль реакции). Чтобы определить путь протекания реакции, были проведены кинетические исследования циклизации 2-(фенилкарбонил)-3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]проп-2-еннитрила (**3б**) с помощью метода спектроскопии ЯМР ¹H.

Кинетические исследования показывают, что реакция циклизации имеет

Таблица 1
Константы скорости реакции алкилидена **3б**
в зависимости от температуры реакции

Температура, °C	Константы скорости реакции <i>k</i> , 10 ⁻⁴ ·с ⁻¹
70	0,84±0,04
80	2,02±0,11
90	4,60±0,25
98	7,27±0,39
100	9,20±0,51

первый порядок по исходному алкилидену **36**. Также было установлено, что соотношение образующихся продуктов изменяется в ходе реакции (рис. 2). Следовательно, процесс циклизации является обратимым. Исходя из полученных нами результатов кинетических исследований и данных литературы, можно предположить, что образуется два продукта: продукт кинетического контроля **5** и продукт термодинамического контроля **46**. В условиях реакции через биполярный интермедиат **6**, получаемый в результате [1,5]-водородного сдвига, происходит взаимопревращение этих двух изомеров. В результате преимущественно образуется термодинамически более устойчивый стереоизомер **46**.

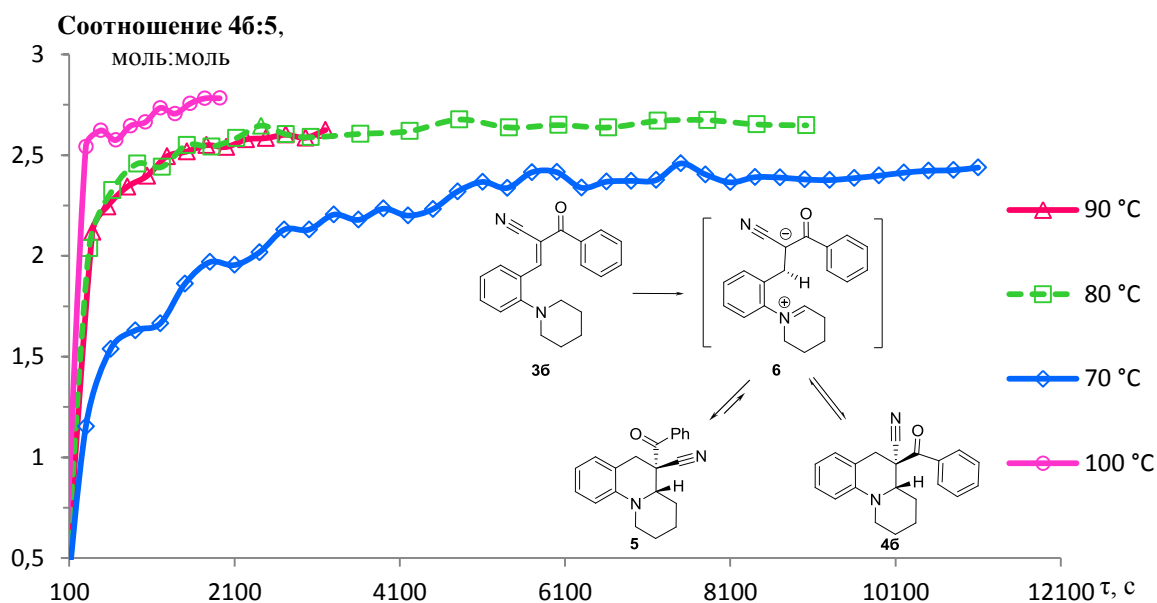
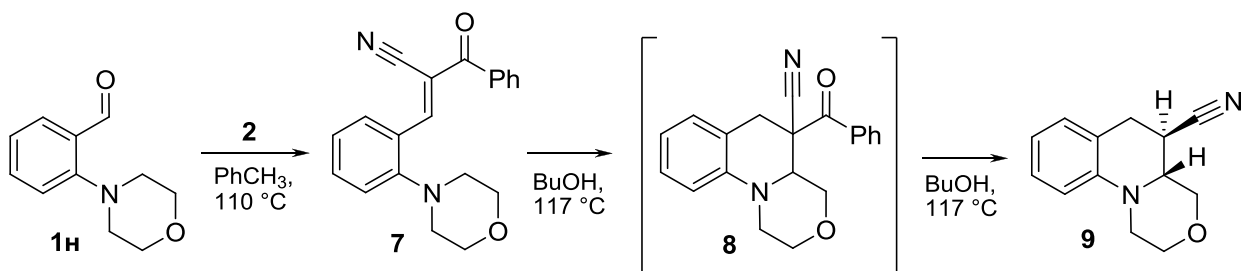


Рис. 2. Соотношение продуктов циклизации **46:5** (моль:моль) с течением реакции

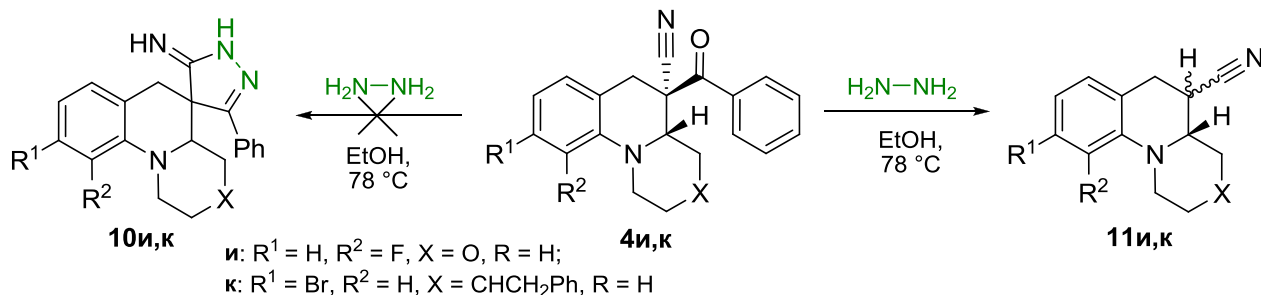
Исследование процесса циклизации при различных температурах позволило рассчитать по уравнению Эйринга основные активационные параметры реакции: $\Delta G^\ddagger = 107 \pm 5$ кДж/моль (при 298 К (25 °C)) и $112,9 \pm 5,8$ кДж/моль (при 363 К (90 °C)), $\Delta H^\ddagger = 80,1 \pm 2,5$ кДж/моль, $\Delta S^\ddagger = -90,2 \pm 7$ Дж/(моль*К), $E_a = 83,1 \pm 2,5$ кДж/моль. Достаточно большое отрицательное значение энтропии активации отражает высокоорганизованное переходное состояние. Рассчитанная величина энергии активации оказалась мала, что может свидетельствовать о перциклическом характере [1,5]-водородного сдвига, который, согласно литературным данным, является лимитирующей стадией циклизации.



Неожиданные результаты были получены при циклизации винилпроизводного **7**, полученного конденсацией 2-морфолинобензальдегида **1n** с бензоилацетонитрилом **2** в

толуоле. По окончании реакции было выделено соединение **9**, которое является продуктом отщепления бензоильной группы от тетрагидрохинолинокарбонитрила **8**.

Следует отметить, что потеря бензоильной группы в условиях циклизации отмечалась только в данном случае. Отщепление бензоильной группы наблюдается также при взаимодействии конденсированных хинолинов **4и,к** в этаноле с гидразином. Так, при попытке синтезировать спиросочлененные производные пиразола **10и,к** были выделены продукты **11и,к**. Образование соединений **10и,к** не наблюдалось.

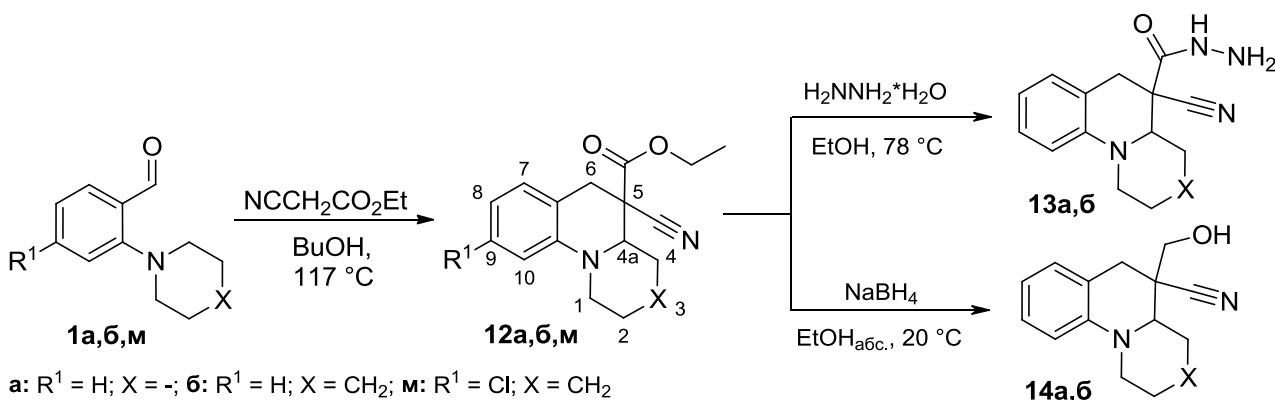


Тетрагидрохинолины **11и,к** были выделены в виде смеси диастереомеров, у одного из которых атом водорода в положении 5 является экваториальным, тогда как у второго этот атом расположен аксиально (соотношение ~ 2:1).

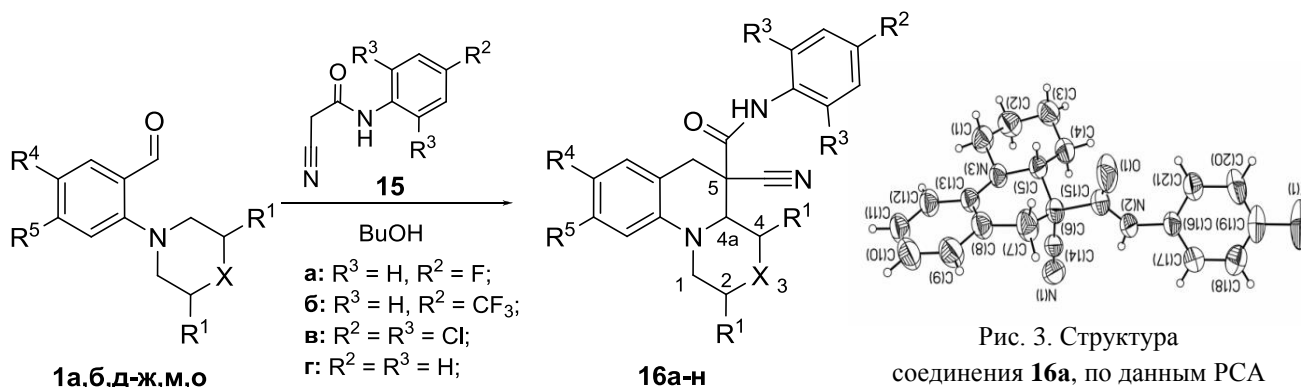
Анализ литературных данных показал, что синтез конденсированных хинолинов с одной электроноакцепторной группой в положении 5 циклизацией соответствующих винилпроизводных без применения катализаторов невозможен, поэтому представлялось актуальным исследовать это превращение. Изучение реакции в различных условиях (кипячение в растворе фенилгидразина, гидразингидрата и соляной кислоты) показало, что отщепление бензоильной группировки происходит только при кипячении в гидразингидрате.

2.1.2. Взаимодействие *орто*-диалкиламинобензальдегидов с этиловым эфиром и амидами циануксусной кислоты

При кипячении в бутаноле 2-диалкиламинобензальдегидов **1а,б,м** с этиловым эфиром циануксусной кислоты в течение нескольких часов были получены тетрагидрохинолины **12а,б,м**. На примере получения тетрагидрохинолина **12м** было показано влияние микроволнового нагрева на время превращения. Так, при кипячении в бутаноле-1 время реакции составило около 65 часов, в то время как в микроволновом реакторе при температуре 200 °С аналогичное превращение протекает за 40 минут.



Наличие этоксикарбонильной группы в положении 5 соединений **12a,б,м** позволяет проводить различные модификации этих продуктов. Так, при взаимодействии тетрагидрохинолинов **12a,б** с гидразином были получены гидразиды **13a,б**. Восстановлением сложноэфирной функции соединений **12a,б** были синтезированы тетрагидрохинолины **14a,б**, содержащие ОН-группу. Аналогичные реакции с анилином и пиперидином не привели к образованию соответствующих тетрагидрохинолино-5-карбоксамидов. Установлено, что даже после довольно длительной выдержки в микроволновом реакторе (в течение 1 ч при 150 °С) никаких изменений в реакционной массе не наблюдается. Альтернативный подход к синтезу 5-циано-*N*-замещенных 2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карбоксамидов основан на прямом взаимодействии *орто*-диалкиламинобензальдегидов с амидами циануксусной кислоты. Используя такой подход, была синтезирована серия *N*-арилгексагидрохинолинокарбоксамидов **16a-н** с выходами 21–85 % без выделения промежуточных бензилиденов. При взаимодействии 2-диалкиламинобензальдегидов **1a,б,м,о** с 2-циано-*N*-(2,4,6-трихлорфенил)ацетамидом **15в** наблюдалось значительное влияние структуры диалкиламиногруппы на время реакции.



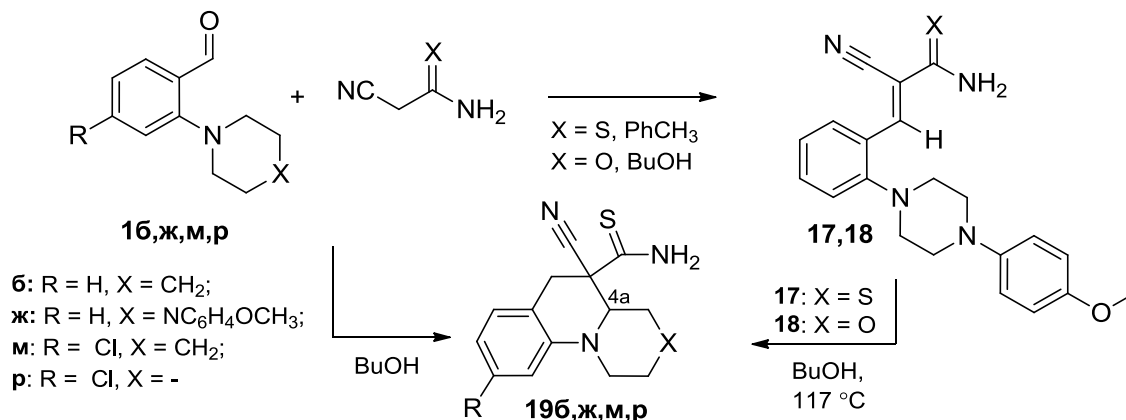
R³ = R⁴ = R⁵ = H, **а:** R¹ = H, R² = F, X = CH₂; **б:** R¹ = H, R² = F, X = CHCH₃; **в:** R¹ = CH₃, R² = F, X = CH₂; **г:** R¹ = H, R² = CF₃, X = -; **д:** R¹ = H, R² = CF₃, X = CH₂; **е:** R¹ = H, R² = CF₃, X = CHCH₃; **ж:** R¹ = CH₃, R² = CF₃, X = CH₂; **з:** R³ = H, R² = Cl, X = -; **и:** R⁵ = H, X = CH₂; **к:** R⁵ = H, X = CH₂CH₂; **л:** R⁵ = Cl, X = CH₂; **м:** R¹ = R² = R³ = R⁵ = H, R⁴ = CF₃, X = N-(4-MeO-C₆H₄); **н:** R⁵ = Cl, X = CH₂

N-Арилгексагидрохинолинокарбоксамиды **16a-н** были получены и выделены в основном в виде смеси двух диастереомеров. В случае *N*-замещенных 5-циано-2,4-диметил-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолино-5-карбоксамидов **16в,ж** наблюдалось образование четырех диастереомеров. Строение полученных амидов **16a-н** установлено на основании комплекса спектральных данных, а также результатов РСА для тетрагидрохинолина **16a** (основного изомера), асимметрические атомы углерода которого имеют конфигурацию 4a*S**,5*R** (см. рис. 3). На примере 5-циано-*N*-фенил-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карбоксамиды **16н** была показана возможность получения данных конденсированных систем под действием микроволнового облучения.

2.1.3. Реакции *орто*-диалкиламинобензальдегидов с циантиоацетамидами и другими производными ацетонитрила

Реакция бензальдегида **1ж** с цианацетамидом в бутаноле-1 останавливается на стадии образования продукта конденсации Кнёвенагеля **17** и не приводит к циклизации последнего

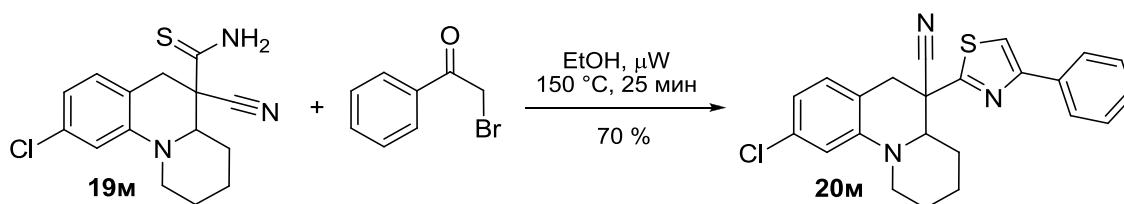
даже при продолжительном кипячении. Напротив, при взаимодействии 2-пиперазинобензальдегида **1ж** с циантиоацетамидом в том же растворителе в течение 2 часов образуется продукт тандема реакций конденсации Кнёвенагеля и циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиразин[1,2-*a*]хинолин **19ж**, который также может быть получен циклизацией соответствующего винилпроизводного **18** в кипящем бутаноле.



В данном случае циклизация также протекает стереоселективно и приводит к образованию преимущественно одного диастереоизомера (4aR*,5R*) с выходом до 95–98 %.

Использование микроволнового облучения позволило получить продукты тандемной реакции **19ж, м, р** с хорошими выходами (73–88%) за 10-15 минут. Спектральные данные подтвердили образование преимущественно одного диастереоизомера (4aS*,5R* (в случае тетрагидрохинолинов **19ж, м**)/3aS*,4R* (для соединения **19р**)), 75-100 % после кристаллизации из этанола).

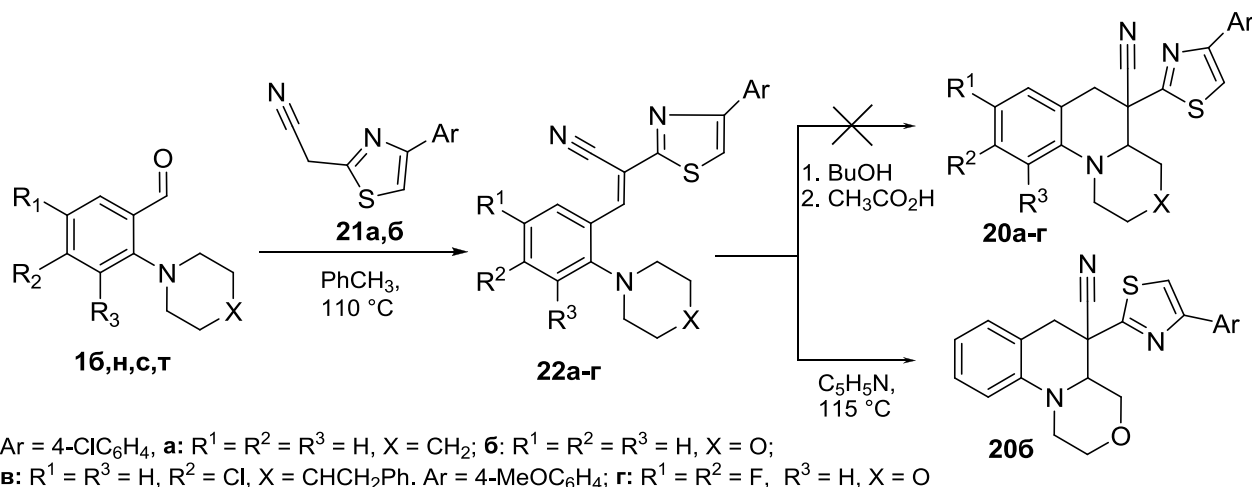
На примере 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиоамида **19м** удалось осуществить синтез 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрила **20м** конденсацией с α-бромацетофеноном в микроволновом реакторе при температуре 150 °C в течение 25 мин.



Следует отметить, что многочисленные попытки провести подобную реакцию при кипячении в этаноле не привели к образованию 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилов **20**.

Альтернативным методом синтеза 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилов **20** является взаимодействие замещенных бензальдегидов с (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами **21а, б**. Для проведения такого исследования были синтезированы СН-активные соединения **21а, б** взаимодействием циантиоацетамида с α-бромацетофенонами (метод синтеза тиазолов по Ганчу).

Взаимодействием 2-диалкиламинобензальдегидов **16,н,с,т** с (4-арил-1,3-тиазол-2-ил)ацетонитрилами **21а,б** в кипящем толуоле в течение нескольких дней были получены винилпроизводные **22а-г** с выходами 43-91 %.



Полученные нитрилы **22а-г** не подвергаются циклизации в условиях, описанных в литературе для производных бензтиазолацетонитрилов и бензимидазолацетонитрилов (нагревание в уксусной кислоте), а также при кипячении в бутаноле и в эквивалентной смеси уксусной кислоты и бутанола, уксусной кислоты и ДМСО. Только в условиях длительного кипячения (4 недели) в пиридине удалось зарегистрировать продукт циклизации **20б** (ЯМР).

Также было показано, что при использовании таких СН-активных соединений, как 1-цианоацетилпиперидин и 2-(1*H*-бензимидазол-2-ил)тиоацетамид, результат реакции зависит от основности диалкиламиногруппы исходного бензальдегида. Так, при взаимодействии 2-морфолино-3-фторбензальдегида были выделены продукты конденсации Кнёвенагеля, которые не циклизуются ни в кипящем толуоле, ни в кипящем бутаноле даже при продолжительном нагревании. Тогда как в реакции 2-пиперидино-3-фторбензальдегида были сразу получены продукты циклизации без выделения промежуточных винилпроизводных.

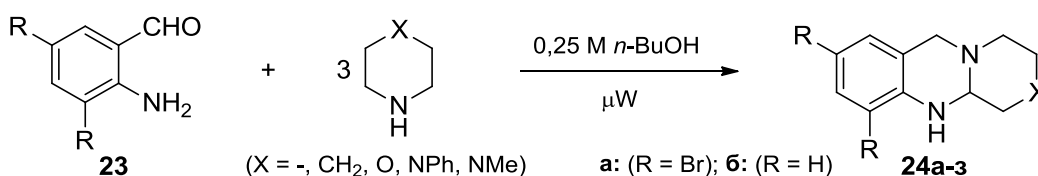
2.2. Реакция аминбензальдегида с вторичными циклическими аминами*

При исследовании реакций Мет-Кона особое внимание было уделено изучению циклизации иминов по механизму *трет*-аминоэффекта, обнаруженного недавно в группе профессора Сайдела.

2.2.1. Синтез производных хиназолинов реакцией 2-аминобензальдегидов с диалкиламинами

Были проведены систематические исследования реакции *орто*-аминобензальдегидов **23а,б** с рядом вторичных аминов. Данные превращения представляют собой эффективный способ синтеза хиназолинов **24**.

* Данная часть работы выполнена в группе профессора Сайдела в университете Ратгерса, государственном университете Нью-Джерси, США, по программе стипендий Президента РФ для обучения за рубежом студентов и аспирантов российских вузов в 2011/2012 гг.



При изучении конденсации различных вторичных аминов с *орто*-аминобензальдегидами **23a,б** было обнаружено, что использование спиртов в качестве растворителя, в частности этанола и бутанола, предпочтительнее, чем применение таких растворителей, как толуол, ДМФА, ТГФ и ацетонитрил. Кроме того, было установлено, что использование микроволнового нагрева приводит к значительному увеличению скорости реакции по сравнению с традиционными способами нагрева, что позволяет уменьшить время процесса от нескольких часов или дней до нескольких минут.

Было обнаружено, что наиболее эффективным является использование альдегидов с электроноакцепторными заместителями. Так, реакции с дибромиаминобензальдегидом **23a** протекают легче и с более высокими выходами, чем с электроноизбыточным аминобензальдегидом **23б**. Другим фактором, оказывающим значительное влияние на параметры реакции, является геометрия аминов. Было обнаружено, что при взаимодействии пирролидина с дибромиаминобензальдегидом **23a** образуется хиназолин **24a** с выходом 95 %. Хорошие выходы были получены в реакции с аминобензальдегидом **23б** (89 %), но для этого требуется увеличение времени реакции (см. табл. 2). Однако с пиперидином, даже при взаимодействии с высокореакционноспособным дибромиаминобензальдегидом **23a**, выход продукта был значительно ниже, чем в аналогичной реакции с пирролидином, и при этом требуется более продолжительное нагревание. Было установлено, что *N*-замещенные пиперазины легче вступают в реакцию с дибромиаминобензальдегидом **23a** по сравнению с морфолином, что отражается на времени и выходах реакции. При этом 1-фенилпиперазин более реакционноспособен по сравнению с 1-метилпиперазином.

Таблица 2

Условия и выходы реакций аминобензальдегидов **23** с
вторичными аминами

Соед.	R	X	Темп-ра, °C	Время, мин	Выход, %
24a	Br	-	200	10	95
24б	H	-	200	30	89
24в	Br	CH ₂	200	30	93
24г	H	CH ₂	250	30	67
24д	Br	O	250	60	29
24е	H	O	250	120	13
24ж	Br	Ph	250	60	73
24з	Br	Me	250	60	59

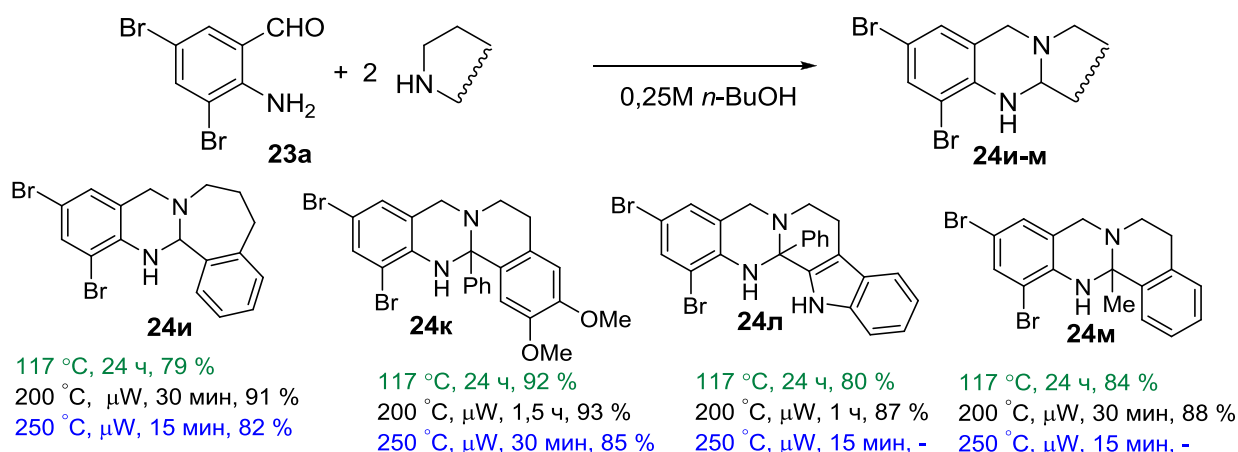
Реакция *о*-аминобензальдегидов **23a,б** с морфолином требует длительного нагревания при высоких температурах, при этом выход продуктов также достаточно низок. Исследования по подбору оптимальных условий для этой реакции на примере образования 8,10-дибромо-1,3,4,6,11,11а-гексагидро[1,4]оксаино[3,4-*b*]хиназолина **24д** (табл. 3) показали, что лучший результат с точки зрения выхода наблюдается при нагреве до 270 °C с четырехкратным избытком морфолина.

Таблица 3

Условия и выходы реакции диброаминобензальдегида **23a** с морфолином

№ п/п	Количество эквивалентов x	Температура, °C	Время, мин	Выход 24д , %
1	3	250	60	29
2	4	250	60	26
3	4	270	60	49

Подобные реакции с более сложными аминами ранее не проводились. Поэтому мы исследовали взаимодействие 2,3,4,5-тетрагидро-1*H*-бензо[*c*]азепина, 1-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-пиридо[3,4-*b*]индола, 6,7-диметокси-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и 1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с диброаминобензальдегидом **23a** в условиях обычного нагревания и при микроволновом облучении. В последнем случае наблюдалось значительное снижение времени реакции и увеличение выхода получаемых продуктов **24и-м**. Кроме того, было установлено, что повышение температуры реакции до 250 °C приводит к разложению реакционной смеси.



Строение синтезированных хиназолинов **24и-м** было подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , данных ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

2.2.2. Исследование механизма реакции *орто*-аминобензальдегидов с циклическими диалкиламинами

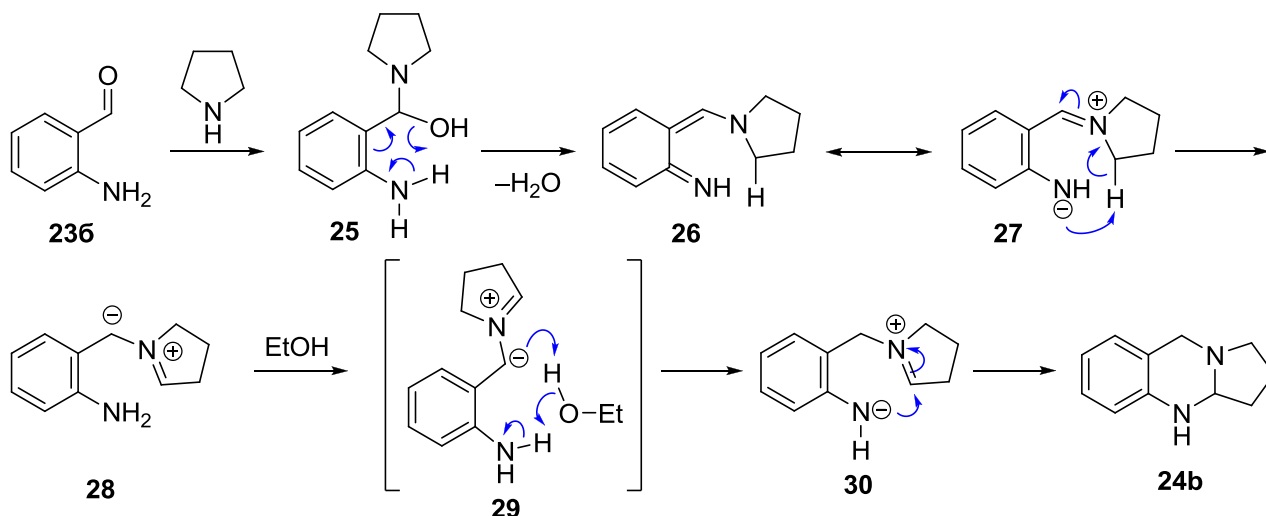
Одной из важнейших задач представленной работы является изучение механизмов реакций циклизации. Так, на примере реакции аминокбензальдегида **23a** с пирролидином нами были рассмотрены различные возможные механизмы данного взаимодействия. Наиболее вероятный путь протекания реакции был выбран на основании квантово-химических расчетов свободной энергии Гиббса, энтальпии, а также геометрии возможных интермедиатов (см. схему 2)*.

Для доказательства предполагаемого механизма реакции было разработано и проведено несколько экспериментов, позволяющих обнаружить промежуточные продукты превращения. Можно предположить, что *орто*-аза-хинонметид **26**, в случае его присутствия в реакционной смеси, может вступать в реакцию Дильса-Альдера ([4+2]-

* Квантово-химические расчеты выполнены группой профессора К. Хоука в программе Gaussian 09 с использованием гибридного метода функционала плотности (Mo6-2X) в базисе 6-31G(d,p).

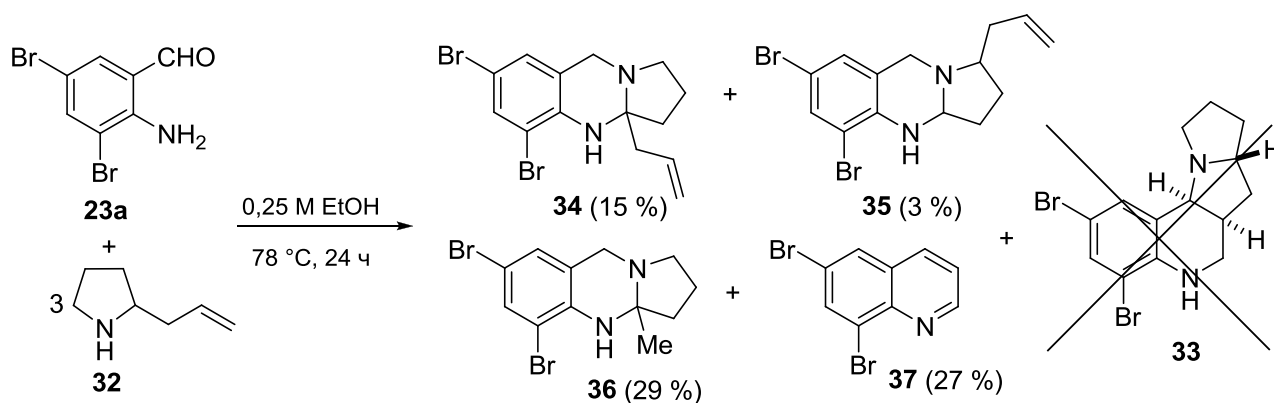
циклоприсоединения) в качестве диенофила. Аналогично азометинилид **28** может участвовать в реакции [3+2]-циклоприсоединения.

Схема 2



Однако в реакции 3,5-диброаминобензальдегида с пирролидином и этиловым эфиром кротоновой кислоты в качестве диенофила нам удалось выделить только этиловый эфир 3-пирролидин-1-ил-бутановой кислоты **31**, представляющий собой продукт присоединения по Михаэлю. Подобная ситуация наблюдалась также при использовании малеинового ангидрида, малеимида, циклогексена и фенилацетилена. Так как эксперименты по обнаружению *орто*-аза-хинонметида **26** межмолекулярной реакцией с различными диенофилами оказались безрезультатными, было решено включить фрагмент диенофила в структуру одного из исходных соединений. В качестве амина, содержащего диенофил, был выбран 2-аллилпирролидин **32**.

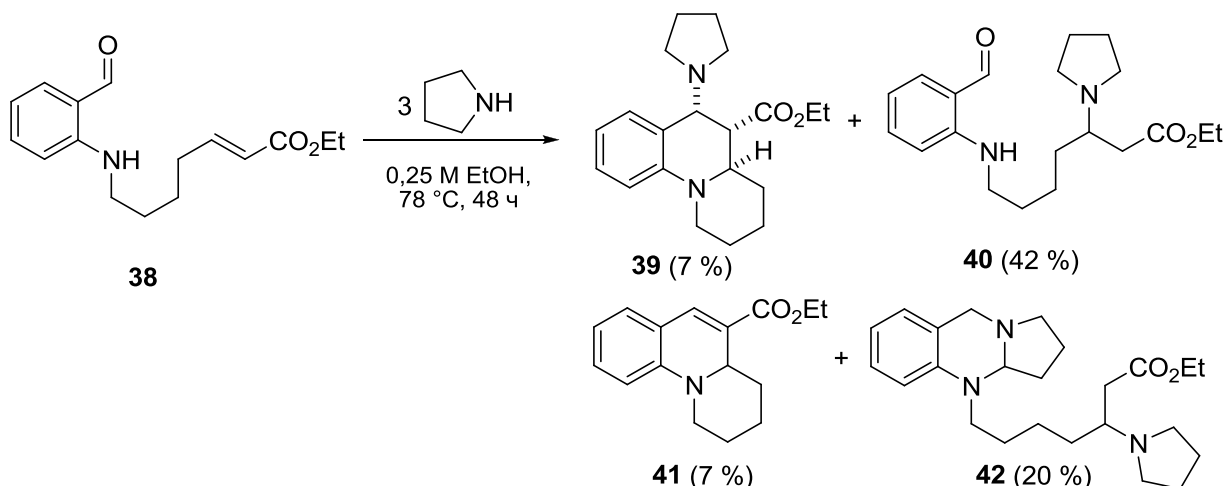
При взаимодействии *о*-аминобензальдегида **23a** с амином **32** были выделены и идентифицированы хиназолины **34**, **35** (в виде смеси продуктов в соотношении 5:1) и **36**, а также хинолин **37**. Продукт циклоприсоединения **33** зарегистрировать не удалось.



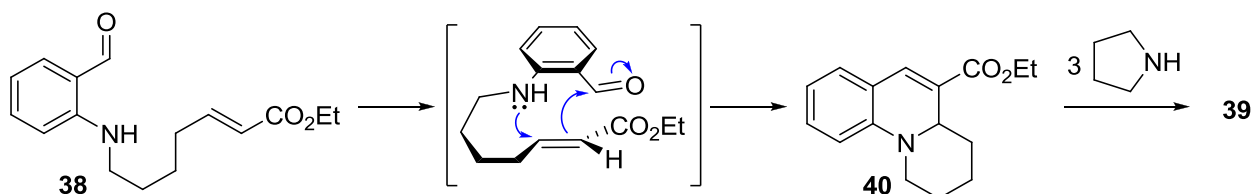
Таким образом, введение диенофила в структуру диалкиламина также не привело к желаемым результатам. Поэтому был разработан метод синтеза 2-аминобензальдегида **38**, содержащего у атома азота алифатический заместитель с активированной двойной связью (производное ϵ -аминокапроновой кислоты). В результате реакции полученного *орто*-аминобензальдегида **38** с пирролидином (3 эквивалента) в кипящем этаноле было получено

соединение **39** с выходом 7 %, предположительно представляющее собой продукт реакции гетеро-Дильса-Альдера. Кроме того, из реакционной смеси был выделен этиловый эфир 2,3,4,4а-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-5-карбоновой кислоты **41**. Также были получены продукт сопряженного присоединения **40**, хиназолин **42** и исходный 2-аминобензальдегид **38**.

Пространственное строение этилового эфира (4*aR**,5*R**,6*R**)-6-(пирролидин-1-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-5-карбоновой кислоты **39** подтверждено с помощью комплекса спектральных методов: ЯМР ^1H и ^{13}C , COSY, HMBC, NOESY.



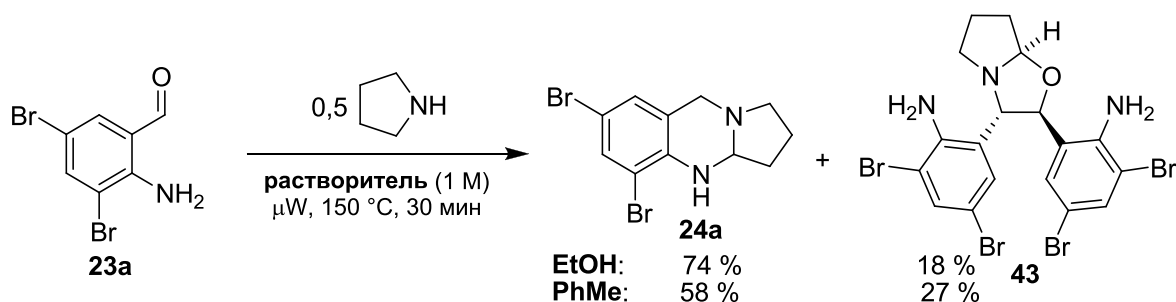
Можно предположить, что был выделен продукт внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения **39**, который в результате отщепления пирролидинового фрагмента превращается в соединение **40**. Однако существует вероятность, что этиловый эфир 2,3,4,4а-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-5-карбоновой кислоты **40** может образовываться и другим путем. Например, в результате присоединения аминогруппы в соединении **38** по активированной двойной связи и дальнейшей атаки на атом углерода альдегидной группы (либо имина, образованного в результате взаимодействия альдегида с пирролидином) с отщеплением молекулы воды (либо пирролидинового фрагмента в случае имина). Данное превращение подобно реакции Бэйлиса-Хиллмана (или ее аза-варианту). Дальнейшее присоединение пирролидина к полученному продукту **40** может дать в результате соединение **39**.



Чтобы исключить последний вариант, была проведена серия экспериментов. Так, кипячение *орто*-аминобензальдегида **38** в чистом виде не приводит к образованию этилового эфира 2,3,4,4а-тетрагидро-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хинолин-5-карбоновой кислоты **40**. Так как пирролидин может выступать в качестве основания и, возможно, катализировать циклизацию альдегида **38** с образованием соединения **40**, последняя реакция также была

проведена в присутствии *N*-метилпирролидина и основания Хунига (диизопропилэтиламин, $pK_a = 11,4$ приблизительно равна pK_a пирролидина ($pK_a = 11,2$)). Никаких изменений в ходе превращения отмечено не было. Также было показано, что продукт реакции Дильса-Альдера **39** не образуется путем присоединения пирролидина к пиридо[1,2-*a*]хинолину **40**. Таким образом, это дает основание предполагать, что соединение **39** представляет собой продукт [4+2]-циклоприсоединения.

Известно, что альдегиды реагируют как потенциальные диполярофилы в реакциях с азометинидами с образованием продуктов [3+2]-циклоприсоединения. Было решено использовать это свойство альдегидов, чтобы идентифицировать азометинилид **28**. В результате реакции с двойным избытком аминокбензальдегида **23a** удалось выделить продукт [3+2]-циклоприсоединения **43** с выходом 18 % (выход хиразолина **24a** составил 74 %). При смене растворителя на толуол выход продукта [3+2]-циклоприсоединения **43** увеличился до 27 % (выход хиразолина **24a** – 58 %). Это можно объяснить тем, что в случае использования апротонного растворителя снижается вероятность протонирования азометинида. В обоих растворителях 6,6'-((2*S**,3*S**,7*aR**)-гексагидропирроло[2,1-*b*]оксазол-2,3-диил)бис(2,4-диброманилин) **43** был получен как единственный диастереомер, относительная стереохимия которого совпадает со стереохимией ранее описанных продуктов, полученных в аналогичных реакциях [3+2]-циклоприсоединения.



Относительная стереохимия полученного продукта [3+2]-циклоприсоединения **43** установлена с помощью комплекса 1D и 2D спектроскопии ЯМР.

Таким образом, механизм, предложенный на основе компьютерных расчетов, был подтвержден с помощью экспериментов, позволяющих подтвердить образование интермедиатов реакции, в частности *орто*-аза-хинонметиды **26** и азометинида **28** (*vide supra*). Так, на первой стадии *о*-аминобензальдегид **23b** и пирролидин образуют хемиацеталь **25** (см. схема 2). И вместо превращения в иминиевый ион, как это предполагалось изначально, интермедиат **25** напрямую отщепляет воду через 6-членное переходное состояние с участием NH_2 -группы до *орто*-аза-хинонметиды **26**. Анализ интермедиата **26** с помощью квантово-химических методов показал значительный вклад цвиттерионной резонансной структуры **27** с отрицательным зарядом на атоме азота анилина и иминиевым ионом в гетероцикле, что позволяет восстановить ароматичность данной системы. Лимитирующей стадией всего превращения является превращение *орто*-аза-хинонметиды **26/27** до азометинида **28** через 1,6-протонный сдвиг. Далее снова происходит сдвиг протона, вызывающий превращение азометинида **28** до цвиттериона **30**. Стоит отметить,

что этанол в данном случае служит переносчиком протона (через переходное состояние **29**). В конце концов цвиттерион **30** превращается в продукт реакции **246**.

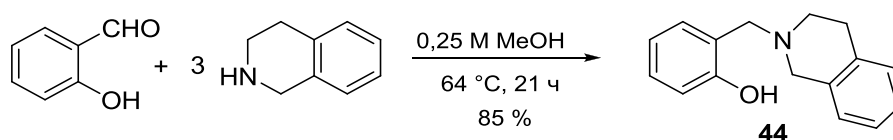
Совместно с Мэттью Ричерзом и Ченом Жангом в университете Ратгерса была показана возможность получения определенных хиназолиновых ((±)-деоксивазицин) и хиназолиноновых ((±)-деоксивазицинон и (±)-макиназолинон) алкалоидов путем окисления соответствующих хиназолинов **246**,г с помощью перманганата калия либо йода.

2.3. Исследование взаимодействия (тио)салицилового альдегида с диалкиламинами*

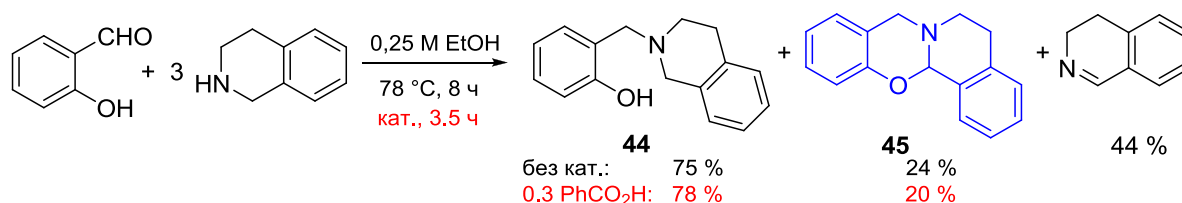
Реакции циклизации *N*-замещенных диалкиламинов, сопряженных с C=O и C=S двойными связями, практически не изучены. Поэтому представляло интерес рассмотреть возможность протекания нового типа реакций Мет-Кона для салицилового и тиосалицилового альдегидов.

2.3.1. Реакция салицилового альдегида с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином

Можно предположить, что реакция салицилового альдегида с диалкиламинами должна протекать аналогично как для *орто*-аминобензальдегида. Однако при исследовании реакции салицилового альдегида с диалкиламинами был получен неожиданный результат. Так, в результате взаимодействия салицилового альдегида с трехкратным избытком 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина при кипячении в метаноле в течение 21 ч был выделен 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенол **44**.



Варьирование растворителей, катализатора и времени реакции позволило получить кроме основного продукта **44** еще два минорных. Так, обнаружение 3,4-дигидроизохинолина объясняет образование продукта восстановительного аминирования **44**. Вторым минорным продуктом является 5,6,8,13а-тетрагидробензо[5,6][1,3]оксазино[2,3-*a*]изохинолин **45** – продукт циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта. Интересно отметить тот факт, что использование в качестве катализатора бензойной кислоты в два раза сокращает время реакции, однако практически не влияет на выход бензоксазина **45**.



Структура впервые синтезированного соединения **45** была доказана с помощью спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии, а также данных РСА.

Варьирование растворителей (метанол, этанол, бутанол, толуол и ацетонитрил), времени превращения, а также других условий (тип нагревания, соотношение исходных

*данная часть работы выполнена в Университете Ратгерса и в УрФУ

реагентов) позволило подобрать оптимальные условия для синтеза 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенола **44**. Так, при микроволновом облучении салицилового альдегида с трехкратным избытком тетрагидроизохинолина в бутаноле при 200 °С в течение 10 мин восстановительное аминирование протекает с выходом 98 %. Кроме того, была рассмотрена возможность синтеза бензоксазина **45** путем окисления 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенола **44**. Так, достаточно хорошие результаты были получены при проведении реакции в атмосфере кислорода с использованием в качестве катализатора хлорида меди (II).

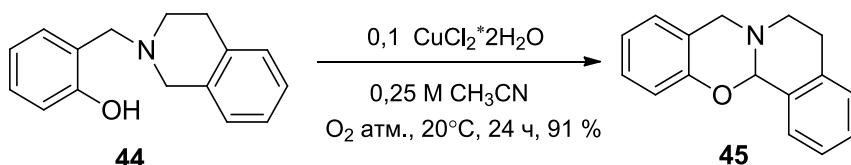
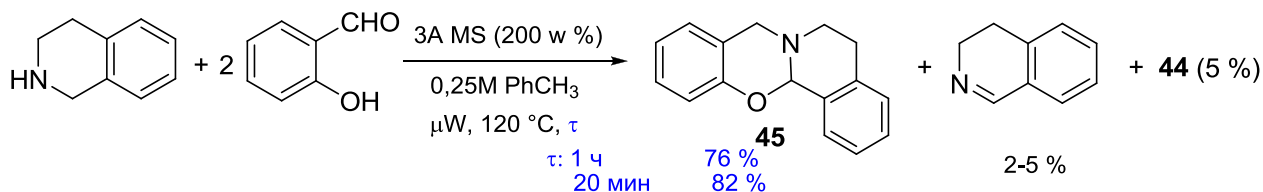


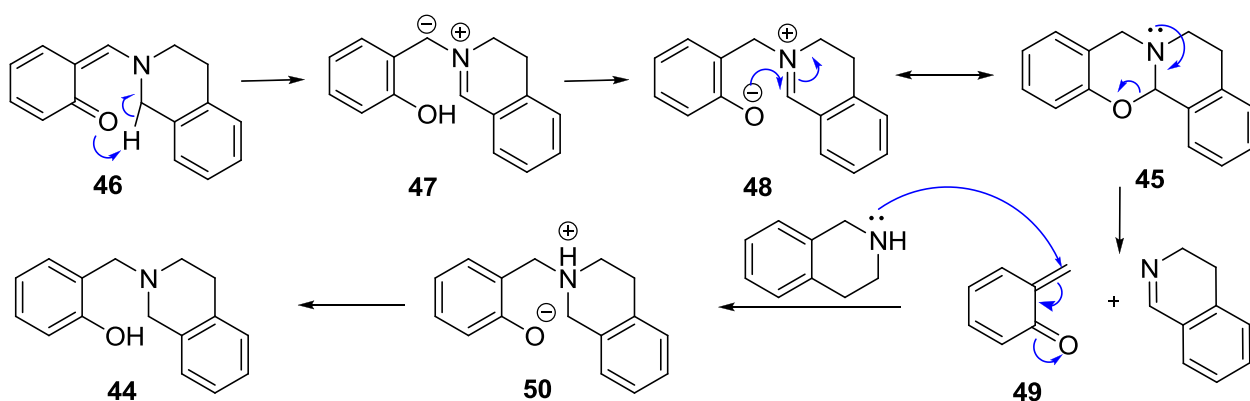
Рис. 4. Структура соединения **45**, по данным РСА

В то же время даже при длительном перемешивании 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенола **44** с оксидом марганца (IV) удалось синтезировать бензоксазин **45** только с выходом 28 %.

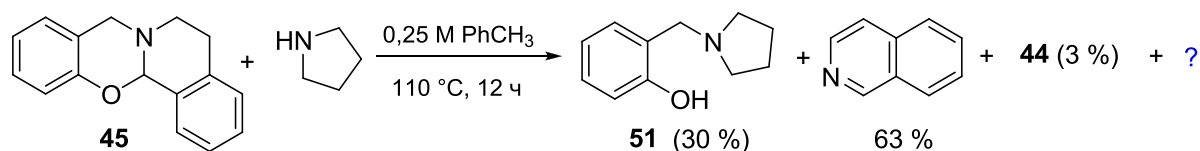
При изменении соотношения исходных реагентов, а также растворителя основным продуктом реакции стал бензоксазин **45**. А микроволновой нагрев позволил значительно сократить время превращения. Так, при использовании двукратного избытка салицилового альдегида удалось довести выход продукта циклизации **45** до 65 % (время реакции 1 ч при 120 °С, растворитель – толуол). Кроме того, было установлено, что использование молекулярных сит 3Å позволяет повысить выход бензоксазина **45** до 76-82 %, а также увеличивает скорость реакции.



Было обнаружено, что при кипячении бензоксазина **45** в этаноле в течение 24 ч образуется смесь трех продуктов: 3,4-дигидроизохинолина (выход 18 %), продукта восстановительного аминирования **44** (24 %) и оставшегося исходного соединения **45** (17 %). Исходя из полученных данных можно предположить, что образование продукта восстановительного аминирования протекает через бензоксазин **45**. Таким образом, наиболее вероятный механизм включает в себя образование метида **46**. Вероятно образование азометинида **47** путем 1,6-сдвига протона в *орто*-хинонметиде **46**, который циклизуется с образованием бензоксазина **45**, который в условиях реакции претерпевает превращение ретро-Дильса-Альдера с образованием *орто*-хинонметида **49** и 3,4-дигидроизохинолина. Образующийся хинонметид может быть атакован молекулой тетрагидроизохинолина с образованием 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенола **44**.



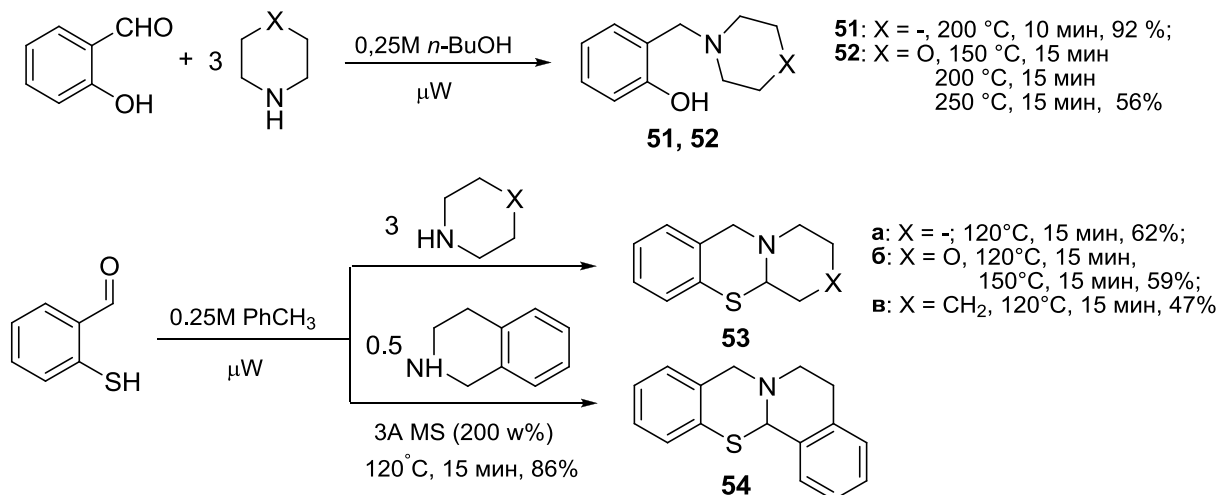
Для подтверждения этого механизма была проведена реакция бензоксаиноизохинолина **45** с пирролидином, в результате которой выделены 2-пирролидинометилфенол **51** с выходом 30 %, изохинолин с выходом 63 %. Также мы зафиксировали образование 2-((3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метил)фенола **44** с выходом 3 %. Остальные продукты выделить и идентифицировать не удалось.



Полное доказательство механизма взаимодействия салицилового альдегида и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина требует дополнительных исследований.

2.3.2. Исследование взаимодействия (тио)салицилового альдегида с диалкиламинами

Представляло интерес изучить границы протекания обнаруженных превращений и для других диалкиламинов и альдегидов. Так, было установлено, что взаимодействие салицилового альдегида с такими вторичными аминами, как пирролидин и морфолин, приводит к продуктам восстановительного аминирования **51** и **52** с выходами 56-92 %. При этом, соответствующие бензоксаины не удалось даже при окислении синтезированных ранее 2-((пирролидин-1-ил)метил)фенола **51** и 2-((морфолин-1-ил)метил)фенола **52**.

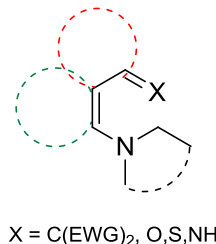


В отличие от реакции диалкиламинов с салициловым альдегидом, использование тиосалицилового альдегида приводит в аналогичных условиях не к продуктам восстановительного аминирования, а к продуктам циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта **53а-в**. В качестве аминов были выбраны пирролидин, морфолин и пиперидин. Выход продуктов реакции составил 50-60 %.

В случае использования двойного избытка альдегида в реакции с 1,2,3,4-тетрагидроизохинолином целевой продукт – 5,6,8,13а-тетрагидробензо[5,6][1,3]тиазино[2,3-*a*]изохинолин **54** был получен с достаточно хорошим выходом 86 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения работы результаты позволяют построить ряд относительной реакционной способности исследованных сопряженных *N*-замещенных диалкиламинов в зависимости от структуры ненасыщенного заместителя на конце системы сопряжения. Так, реакционная способность сопряженных *N*-замещенных диалкиламинов, содержащих на концах сопряжения C=X двойные связи, уменьшается в ряду: C=C > C=S > C=N > C=O.



При этом важно отметить, что в случае *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов (X=C(EWG)₂) реакционная способность субстрата значительно меняется в зависимости от заместителей при атоме углерода. Кроме того, значительное влияние на реакционную способность сопряженных *N*-замещенных диалкиламинов оказывает строение диалкиламиногруппы, а также заместители в ароматическом кольце.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза широкого ряда сложных конденсированных азинов циклизацией по механизму *трет*-аминоэффекта, в частности:
 - расширены синтетические возможности построения конденсированных тетрагидрохинолиновых систем путем взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с такими несимметричными СН-активными соединениями, как амиды, тиамиды и другие производные циануксусной кислоты;
 - предложены препаративно-удобные методы получения неописанных ранее гетероциклических систем на основе хиназолина, бензоксазина и бензтиазина.
2. С помощью кинетических исследований установлено, что реакция циклизации 2-(фенилкарбонил)-3-[2-(пиперидин-1-ил)фенил]проп-2-еннитрила является обратимой. В результате превращения преимущественно образуется термодинамически более устойчивый стереоизомер.
3. Расширены синтетические возможности новой реакции *орто*-аминобензальдегидов с циклическими диалкиламинами. Предложен механизм, подтверждено образование интермедиатов – *орто*-аза-хинонметида и азометинида.

4. Обнаружены новые направления взаимодействия (тио)салицилового альдегида с диалкиламинами. Установлено, что в зависимости от условий реакция салицилового альдегида с диалкиламинами протекает селективно с образованием продукта восстановительного аминирования, либо продукта циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта. В то же время реакция тиосалицилового альдегида с циклическими диалкиламинами протекает исключительно с образованием тетрагидробензтиазинов, продуктов циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта.
5. Предложен возможный механизм взаимодействия салицилового альдегида и 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Проведены эксперименты, подтверждающие данный механизм.
6. Установлено, что большинство исследованных реакций циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта протекает стереоселективно.
7. Показаны перспективы использования микроволнового облучения для ускорения реакций циклизации по механизму *трет*-аминоэффекта, а также получения малодоступных другим способом продуктов.
8. Предложен ряд реакционной способности *N*-замещенных диалкиламинов, сопряженных с C=C, C=N, C=O, C=S двойными связями, в реакциях, протекающих по механизму *трет*-аминоэффекта.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК

1. **Платонова А.Ю.** Взаимодействие 2-пиперазинобензальдегида с цианатет(тио)-амидом: стереоселективная циклизация по механизму "трет-аминоэффекта" [текст] / Глухарева Т.В., Климова Е.П., Платонова А.Ю., Моржерин Ю.Ю. // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 6. – С. 942-944.
2. **Платонова А.Ю.** Диастереоселективный синтез спиропроизводных 3-замещенных 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-бензо[с]хинолина [текст] / Глухарева Т.В., Деева Е.В., Платонова А.Ю., Гейде И.В., Кодесс М.И., Моржерин Ю.Ю. // Журнал органической химии. – 2009. – № 5. – С. 743-754.
3. **Платонова А.Ю.** Региоселективная реакция *орто*-пиперидинобензальдегидов с пиразолоном [текст] / Платонова А.Ю., Деева Е.В., Зимовец О.А., Шатунова Д.В., Ельцов О.С., Слепухин П.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // Известия АН, серия химическая. – 2011. – № 5. – С. 937-940.
4. **Платонова А.Ю.** *трет*-Аминоэффект: Реакции Мет-Кона и Рейнхоудта (обзор) [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Зимовец О.А., Моржерин Ю.Ю. // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 3. – С. 386-415.
5. **Платонова А.Ю.** Metal-free α -amination of secondary amines: Computational and experimental evidence for azaquinone methide and azomethine ylide intermediates [текст] / Dieckmann A., Richers M.T., Platonova A.Yu., Zhang C., Seidel D., Houk K.N. // The Journal of Organic Chemistry. – 2013. – Vol. 78, Iss. 8. – P. 4132-4144.

6. **Платонова А.Ю.** Синтез и кинетика циклизации 3-(диалкиламинофенил)-2-(фенилкарбонил)-проп-2-еннитрилов [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Зимовец О.А., Ельцов О.С., Моржерин Ю.Ю. // Химия гетероциклических соединений. – 2013. – № 5. – С. 788-797.
7. **Платонова А.Ю.** Facile access to ring-fused aminals via direct α -amination of secondary amines with o-aminobenzaldehydes: Synthesis of vasicine, deoxyvasicine, deoxyvasicinone, mackinazolinone, and rutaecarpine [текст] / Richers M.T., Deb I., Platonova A.Yu., Zhang C., Seidel D. // Synthesis. – Vol. 45, № 13. – P. 1730-1748.

Другие публикации:

8. **Платонова А.Ю.** Stereoselective synthesis of spirofused benzo[c]quinolizine using the *tert*-amino effect [текст] / Platonova A., Glukhareva T., Morzherin Yu. // XXIIIrd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Antwerp, Belgium: Book of Abstracts. – 2008. – P. 120.
9. **Платонова А.Ю.** Взаимодействие *орто*-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // Материалы докладов XI школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург: УрО РАН, 2008. – С. 479-481.
10. **Платонова А.Ю.** Синтез активного метиленового соединения на основе триазола [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // “Проблемы теоретической и экспериментальной химии“. 19-я Российская молодежная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения Д.И. Менделеева: сб. тезисов. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2009. – С. 275-276
11. **Платонова А.Ю.** Синтез тетрагидрохинолинов взаимодействием 2-диалкиламинобензальдегидов с бензоилацетонитрилом [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // Материалы докладов XII молодежной конференции по органической химии. – Суздаль: Издательство Ивановского государственного химико-технологического университета, 2009. – С. 343-347.
12. **Платонова А.Ю.** Взаимодействие *орто*-диалкиламинобензальдегидов с тиазол-ацетонитрилом [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // International symposium on Advanced Science in Organic Chemistry, Miskhor, Ukraine, 2010. – С-171.
13. **Платонова А.Ю.** Стереоселективный синтез 5-(фенилкарбонил)-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]хинолино-5-карбонитрилов [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // “Актуальные проблемы органической химии“. 13-я молодежная научная школа-конференция: сб. тезисов. – Новосибирск: НИОХ СО РАН, 2010. – С. 64.
14. **Платонова А.Ю.** Стереоселективный синтез конденсированных тетрагидрохинолино-3-карбонитрилов [текст] / Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Слепухин П.А., Ельцов О.С., Шафиков М.З., Моржерин Ю.Ю. // Актуальные проблемы органического синтеза и анализа: сб. статей. – Екатеринбург: НИСО УрО РАН, 2010. – С. 190-200.
15. **Платонова А.Ю.** Взаимодействие *орто*-пиперидинобензальдегидов с фениламидами циануксусной кислоты [текст] / Платонова А.Ю., Хажиева И.С., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // 14-я Молодежная конференция по органической химии: сб. материалов. – Екатеринбург: УрО РАН, 2011. – С. 446-448.

16. **Платонова А.Ю.** Синтез трициклических тетрагидрохинолинов [текст] / Зимовец О.А., Платонова А.Ю., Глухарева Т.В. // Достижения в химии и химической технологии: труды научной конференции. – Екатеринбург: УрФУ, 2011. – С. 28-32.
17. **Платонова А.Ю.** Теоретическое и экспериментальное определение строения 3-[4-хлор-2-(пиперидин-1-ил)фенил]-2-(фенилкарбонил)проп-2-еннитрила [текст] / Зимовец О.А., Платонова А.Ю., Шафиков М.З., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2012. – спец. вып., ч.1. – С. 59-62.
18. **Платонова А.Ю.** Синтез тетрагидрохинолинов и хроменопиримидинов [текст] / Зимовец О. А., Платонова А.Ю., Глухарева Т.В. / Проблемы теоретической и экспериментальной химии: 22-я Российская молодежная научная конференция: сб. тезисов. – Екатеринбург: издательство Уральского университета, 2012. – С. 329-330.
19. **Платонова А.Ю.** Циклизация *орто*-винил-*N,N*-диалкиланилинов [текст] / Зимовец О. А., Платонова А.Ю., Глухарева Т.В. // Менделеев-2012. Органическая химия. 6-я Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием: тезисы докладов. – Санкт-Петербург: издательство СПбГУ, 2012. – С. 256-258.
20. **Платонова А.Ю.** Два подхода к синтезу 5-циано-*N*-арил-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карбоксаминов [текст] / Полуйкова А.А., Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. / Проблемы теоретической и экспериментальной химии: 23-я Российская молодежная научная конференция: сб. тезисов. – Екатеринбург: Издательство Уральского университета, 2013. – С. 502-504.
21. **Платонова А.Ю.** Синтез 5-тиокарбомойл- и 5-(тиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1*H*-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрилов [текст] / Полуйкова А.А., Платонова А.Ю., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю. // Химия в федеральных университетах: материалы докладов конференции. – Екатеринбург: УрФУ, 2013. – С. 133-136.

Подписано в печать 11.10.2013.
 Бумага типографская.
 Уч.-изд. л. 1,5.

Плоская печать.
 Тираж 150 экз.

Формат 60х84 1/16.
 Усл. печ. л. 1,63.
 Заказ №

Ризография НИЧ УрФУ
 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19